

(Translation)

Reference (D)

Japanese Patent Laid-open Publication; SHO54-18317

Title; Method for Producing Blood Anti-coagulant Polymer

Disclosure date; July 6, 1979

Abstract

The object of the present invention is to provide method for producing blood anti-coagulant polymer which is capable of producing the polymer which has a solid state property required for medicinal material, while at the same time prevents the blood from coagulating for a long time and possesses a hydrophilic character as well.

According to the present method, polymer containing vinyl chloride is graft polymerized to vinyl compound (I), for instance, dimethylaminoethylmethacrylate and the vinyl compound (II), for instance, methoxypolyethyleneglycolmethacrylate. Then, resultant graft polymer is quaternarized, and then is reacted to heparin.

BEST AVAILABLE COPY

(D)

④ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公告

③ 特許公報 (B2)

昭54-18317

⑥ Int.Cl.²

識別記号

⑥ 日本分類

庁内整理番号 ⑥ 公告 昭和54年(1979)7月6日

C 08 F 8/34
A 61 M 1/0228 (3) F 115
94 A 07823-4J
6829-4C

発明の数 1

(全 5 頁)

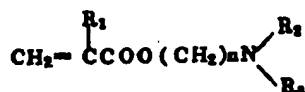
1

④ 抗凝血性高分子材料の製造法

- ① 特 願 昭 46-104127
 ② 出 願 昭 46 (1971) 12月23日
 公 開 昭 48-69890
 ④ 昭 48 (1973) 9月21日
 ⑦ 発 明 者 春宮記雄
 鎌倉市手広1111
 同 三山創
 藤沢市片瀬山3の14の10
 同 森有一
 鎌倉市津西1の31の22
 同 丹沢安
 鎌倉市津西2の3の13
 ⑩ 出 願 人 東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町2の2

⑥ 特許請求の範囲

1 塩化ビニル含有ポリマーに一般式



(R₁はH又はCH₃, R₂, R₃はCH₃又はC₂H₅, nは1~3)

であらわされるビニル化合物及び一般式



(R₁はH又はCH₃, R₂はH, CH₃又はC₂H₅, nは1~30)

であらわされるビニル化合物をグラフト重合させ、得られるグラフトポリマーを4級化し、次いでこれにヘパリンを反応させることを特徴とする抗凝血性高分子材料の製造法。

発明の詳細な説明

本発明は抗凝血性を有する高分子材料の製造法に関するものである。

2

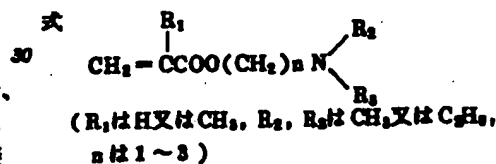
近年、医療材料の分野に於いて種々の高分子材料が用いられてきたが、特にポリ塩化ビニル系統のポリマーは、その経済性ならびに共重合グラフト重合等により、種々の物性のポリマーが容易に入手できる点で広く使用されている。

しかし、これらのポリマーは、血液と接触する人工血管、カテーテル、人工心臓等の生体内部用としては、その血液凝固性のため使用されていない。これを解決する為に、抗凝血剤として知られているヘパリンないしその誘導体をポリ塩化ビニルと混合する方法が知られているがこの場合、血液と接触している間にヘパリンが血液中に短時間のうちに流出して、抗凝血効果が長時間持続せず、また、血液がヘパリンを含む事により、出血した場合に血液の凝固がおこらないなどの欠点があった。

また、4級チフ素を主鎖中に含むポリマーを合成し、これとヘパリンとを結合させることにより抗凝血性をもつ材料が得られることが知られているが、この場合、ポリマーの合成が複雑であり、また医療用材料として要求される広範囲な物性を備えたものを得ることが困難である。

本発明者らは、このような観点から新規抗凝血性高分子材料を開発すべく検討した結果、医療用材料として要求される広範囲な物性を備え、共に、親水性に富み、かつ長期にわたる抗凝血性をもつ高分子材料の製造法を見出した。

即ち、本発明は塩化ビニル含有ポリマーに一般式



であらわされるビニル化合物II及び、一般式



3

(R_1 はH又は CH_3 , R_2 はH, CH_3 又は C_2H_5 ,
nは1~30)

であらわされるビニル化合物(I)をグラフト重合させ、得られるグラフトポリマーを4級化し、次いでこれにヘパリンを反応させることを特徴とする抗凝血性高分子材料の製造法を提供するものである。

ビニル化合物(I)としては、前記一般式で示されるもの、例えばジエチルアミノエチルメタクリレート、ジメチルアミノエチルアクリレート、ジエチルアミノプロピルメタクリレートなどが用いられるが、経済性や入手の容易さから、ジメチルアミノエチルメタクリレートが好ましく用いられる。

このような化合物を含み一般に3級アミン類はよく知られているように4級化することによつて、ヘパリンとコンプレックスを作ることができる。

上記のビニル化合物(I)は4級化や共重合が可能であることの他に、他の3級アミンビニル化合物(例えばビニルピリジン)などに比べて、入手や取り扱いが容易であるなどの利点をもつ。

また、ビニル化合物(I)としては、前記一般式で示されるもの、例えばメトキシポリエチレングリコールメタクリレート、メトキシポリエチレングリコールアクリレート、ポリエチレングリコールメタクリレートなどが用いられる。

このような化合物はその親水性の他にビニル化合物(I)との共重合能力が大きいなどの特徴をもつ。

我々は先に、ビニル化合物(I)にヘパリンを化学的に結合させ、抗凝血性をもつ高分子材料とすることは、ビニル化合物(I)を適当な幹ポリマーにグラフト重合させ、得られるグラフト重合体を4級化させることによつて有効に達成されることを見出したが、この際、上記のようなビニル化合物(I)を同時にグラフトさせると、ビニル化合物(I)のグラフト重合が促進され、また、得られるグラフトポリマーの親水性が向上し、ヘパリンがポリマー鎖中にとりこまれやすくなるために、抗凝血性が増大するという効果があらわれる。さらに、ポリマーの柔軟性が増し、成型しやすくなり、また長時間使用して血液の凝固がおこった場合でも、生じた血栓が付着しにくいなどのすぐれた特性もあわせて付与される。

これに対し本発明のポリマーと同じ構成成分をもつものでも、幹ポリマーに対してビニル化合物

4

(I)及び(I')がグラフトしているような構造にないものは、医療用材料として必要な物性を備えないが、あるいはヘパリンが十分に結合せずすぐれた抗凝血性を示さない。

本発明の方法では、幹ポリマーとしては、塩化ビニル含有ポリマーが好ましく用いられる。これらのポリマーとしては、ポリ塩化ビニルの他にポリ塩化ビニルと酢酸ビニル、その他のモノマーとの共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体に塩化ビニルをグラフトしたポリマー、これらのポリマーの混合物、またこれらのポリマーに、ポリマーの物性をそこなわない程度に可塑剤、安定剤などを混合したものなど種々の共重合体や混合物を用いることができる。

これらの共重合体や混合物に於いて、その塩化ビニル含有量は0.1~100%の範囲に含まれていればよく、目的に応じて適宜選択できる。

このようなポリマーは、市販品として容易にかつ安価に得られ、またグラフト活性化処理を施すことにより容易に他のモノマーとグラフト重合しうる。

さらに前述したように、これらのポリマーは汎用性樹脂として知られており、種々の物性のものが容易に入手でき、医療用材料として用いても、

人工心臓、人工血管、注射器、注射針などその特質に応じて多方面に用いられるなどの利点をもつ。

ビニル化合物(I)、及びビニル化合物(I')の該グラフト重合体中に於ける含有量は両者合わせて全グラフトポリマーの1~50重量%、好ましくは10~40重量%がよい。また、この範囲内でビニル化合物(I)とビニル化合物(I')の含有量は各々0.5~30重量%の範囲で好ましく選択されるが、特にほぼ等しいものが好ましく用いられる。

このたうなグラフト率及びグラフト中のビニル化合物(I)とビニル化合物(I')の比率をもつグラフト重合体は、強度や可塑性など塩化ビニル含有ポリマーの特質を失うことなく、あわせて医療用材料として備えるべき種々の特性もあわせて有するようになる。

グラフト共重合体は、塩化ビニル含有重合体をグラフト活性化処理し、ビニル化合物(I)及びビニル化合物(I')を添加して適当な重合方法で重合させることにより得られる。

この際、グラフト活性化処理の方法としては例

えば塩化ビニル含有重合体の塩素原子を光照射などでラジカルを与えやすい、ジチオカーバメート基で置換する方法などが好ましく用いられる。

この方法はジメチルスルホキシド、シクロヘキサノンなど適当な有機溶媒に塩化ビニル重合体を溶かして、これにアルカリ金属ジアルキルジチオカーバメートを30～70℃程度で反応させて、塩素原子の1～10%程度をジチオカーバメート基で置換することにより達成される。この際の重合方法は光重合法が好ましく用いられる。光源としては通常の高圧水銀灯で十分である。溶媒としては前述のようなものが適宜用いられる。

塩化ビニル含有ポリマー及び2種のビニル化合物の濃度はそれぞれ2～20重量%、好ましくは5～10重量%程度が適当であり、重合温度は常

温で十分である。
また、ビニル化合物(I)及びビニル化合物(II)をグラフトする場合に必要な応じて他のビニルモノマー成分と同時にあるいは逐次にグラフトさせることもできる。

ここで、ポリマーのグラフト量は元素分析から決定される。グラフト活性化処理及び重合方法などは上記したものに限定されるものではなく適宜他の方法も用いられる。

このようにして得られた該グラフト重合体にヘパリンを結合せしめ、抗凝血性材料として用いるには通常次の方法による。

まず、該グラフト重合体をジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、4級化剤を作用させて4級化する。4級化剤としては臭化エチル等のハロゲン化アルキル、あるいは臭化水素、モノクロル酢酸など周知の4級化剤が適宜用いられる。

この4級化ポリマーは適宜次のような方法で成型される。即ち、4級化ポリマーを2～20%、好ましくは5～10%程度含む溶液中にガラス管、ガラス棒、その他適当な表面及び形状を有する固体を浸して引き上げ乾燥してポリマーのみをはぎとることにより、目的の形状のポリマーがまた適当に成型された塩化ビニル含有ポリマーやポリウレタンなどの合成樹脂表面にポリマー溶液を塗布後乾燥することにより、4級化ポリマーをコートした合成樹脂が得られる。成型はヘパリン化に先立つて行なわれる事がその成形操作上有効である。

このようにして得られた4級化ポリマーをヘパ

リン(その誘導体を含む)と反応させれば、容易に目的物が得られるわけだが、これは具体的にはたとえば4級化ポリマーを一定濃度のヘパリンナトリウムを含む水やホルムアミド等の中に浸し、加熱することによりヘパリン化が達成される。ヘパリン類の濃度は10%以下で十分であり、好ましくは2～3%である。

また、加熱温度は40～100℃、好ましくは70～90℃であり、加熱時間は2～10時間、好ましくは3～5時間が適当である。

ポリマーのヘパリン含有量はアズールAとの錯体形成による着色テストから決定される。

ここで述べた4級化、成型、ヘパリン化などの方法は前記の方法に限定されることなく適宜他の方法を用いることができる。

このようにして得られたポリマーの抗凝血性は、リー・ホワイトテスト及びカルシウム再加時間の測定などで評価できる。

リー・ホワイトテストは、東レシリコン20 SH1107を塗布して250℃で1.5時間熱処理した200ccのガラス製注射器および19G注射針を用いて2本注射器法で犬の頸静脈から1回に15ccの静脈血を採血したものを、上記の各種材料で作られた内径10mmのチューブ中で通常のリー・ホワイトテスト法に従ってリー・ホワイト時間を測定した(金井泉、金井正光編著、臨床検査法提要、頁-81、金原出版株式会社、昭和45年)。又、カルシウム再加時間の測定は、上記と同様の方法で採血した血液に3.8%クエン酸ソーダを血液9容に対し1容加え、0℃の氷水中で冷却し、1500rpmの回転数で10分間遠沈し、上記各種材料で作られた内径10mmのチューブ中で通常のカルシウム再加時間の測定法に従ってカルシウム再加時間を測定した(金井泉、金井正光編著、臨床検査法提要、頁-82、金原出版株式会社、昭和45年)。

これらのテストの結果、本発明のポリマーは従来知られていたポリ塩化ビニル系統の抗凝血性材料に比べて著しく抗凝血性が向上し、またポリマーの柔軟性が増し、成型しやすくなり、更に血液の凝固が生じるほど長時間使用して血餅が生じてもそれが付着しにくいなどのすぐれた特性を示すことが明らかとなった。

以下に実施例を示す。

実施例 1

種々のジチオカーバメート化塩含有ポリマー（ジチオカーバメート化率約1モル%）をジメチルスルホキシドまたはシクロヘキサノンに溶解し、メトキシポリエチレングリコールメタクリレート（SMと略す）（ $n=5\sim6$ または $n=32\sim26$ ）とジメチルアミノエチルメタクリレート（DAEM

と略す）またはジエチルアミノエチルメタクリレートを加え、300W水銀ランプから20cmの距離で光照射し、各種のグラフト共重合体を得た。その結果を表1に示した。SMを加えることによつてグラフト速度が急増した。反応容器は内部黒光効果のため、試験管の方がビーカーより重合速度が早い。

表 1 グラフト共重合体の製造

| 番 号 | 仕 込 み 注1) | | | | 反 応 容 器 | 重合時間 (hr) | グラフトによる重量増加率 (%) | 備 考 |
|------|---------------|----------|--------|----------|---------|-----------|------------------|------|
| | 塩含有ポリマー種類 (g) | DAEM (g) | SM (g) | 溶媒種類 (g) | | | | |
| 2-3 | P 4.8 | 3.8 | 7.5 | D 58 | 試験管 | 1 | 8.7 | 注) 2 |
| 2-4 | P " | " | " | " " | " | 2 | 7.2 | |
| 2-7 | R-Ⅱ 1 | 1 | 0.5 | C 10 | " | 1 | 2.0 | |
| 2-8 | " " | " | " | " " | " | 3 | 4.4 | |
| 2-9 | " " | " | 1.0 | " " | " | 1 | 2.8 | |
| 2-10 | " " | " | " | " " | " | 2.5 | 4.9 | |
| 2-11 | " 10 | 10 | 10 | " 100 | ビーカー | 2 | 9 | |
| 2-12 | " " | " | " | " " | " | 4 | 4.7 | |
| 2-13 | " " | 8 | 13 | " 130 | " | 4 | 6.1 | |
| 2-14 | R-V " | 10 | 10 | " 100 | " | 3 | 2.4 | |
| 2-15 | R-Ⅱ " | " | S 10 | " 100 | " | 2 | 1.4 | |
| 2-16 | " " | E " | S 10 | " 100 | " | 2 | 1.2 | |

注1) ①溶媒はD:ジメチルスルホキシド、C:シクロヘキサノンである。

②塩含有ポリマーPは、塩化ビニル-酢酸ビニル共重合体（重合度約600、酢酸ビニル約10%含有）。

③R-Ⅱはエチレン-酢酸ビニル共重合体に塩化ビニルをグラフトしたもので、塩素含有率32.1%。

④R-VはR-Ⅱと類似の塩素含有率28.6%のものである。

⑤DAEMは指定ないときは2-ジメチルアミノエチルメタクリレート、Eと指定したもの（番号2-16）は2-ジエチルアミノエチルメタクリレートを使用。

⑥SMのSと指定したものは $n=5\sim6$ のメトキシポリエチレングリコールメタクリレートを使用。

その他は $n=23\sim26$ 。

注2) グラフト共重合体組成はP:56.3%、DAEM:20.7%、SM:23%であつた。

このようにして得られた各種グラフト共重合体
をジメチルホルムアミドに溶解(2~8%濃度)
し、臭化エチルを加えて四級化したのち、チュー
ブを作製した。このチューブを2~4%のヘパ
リンナトリウム溶液に浸漬して80℃でヘパリン化
した。

※ SMを含有しないチューブは吸水率が低く固い
ため、ヘパリン化され難く、また強度的にも弱い。
このようにして得られたヘパリン化ポリマーを
用いて血液に対するテストを行なった結果を表2
に示した。SMとDAEMをグラフト成分として含
むポリマーはいずれもすぐれた抗凝血性を示した。

表 2 テスト結果

| ポリマー 番 号 | グラフト共重合体 | | ヘパリン化 時間 (hr) | ヘパリン 含有率 (%) | カルシウム 再加時間 (min) |
|-------------|---------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|------------------------|
| | 仕 込 む SM/DAEM (g/g) | 四級化後 吸水率 (%) | | | |
| 2-3 | 2.1 | 7.0 | 4 | 3.7 | >60 |
| 2-4 | 2.1 | 16.5 | 5 | 3.2 | >60 |
| 2-7 | 0.5 | 2.3 | 3 | 4.0 | >60 |
| 2-11 | 1.0 | 1.8 | 2~8 | 3.2~6.3 | 5本とも>60 |
| 2-12 | 1.0 | 10.2 | 3~12 | 2.8~10.2 | 3本とも>60 |
| 2-13 | 1.6 | 13.0 | 2 | 5 | >60 |
| 2-14 | 1.0 | 4.5 | 7 | 2.5 | >60 |
| 2-15 | 1.0 | 1.5 | 6 | 2.8 | >60 |
| 2-16 | 1.0 | 1.0 | 8 | 4.1 | >60 |

この場合、ブランクとしての未処理塩ビポリマ
ーおよびガラスを用いた場合は2~4分で凝固し
た。リー・ホワイト時間も全く同様の傾向を示し
た。

また、これらのグラフトポリマーは、蛋白の吸
着度が小さく血液の凝固が生じる程長時間使用し
て、血栓が生じてもそれが付着しにくいなどの優
れた特性を示した。